细菌细胞壁生长调控机制研究进展

赵悦[1,2]，吴昊[1,2]，乔建军[1,2,3**]

（1 天津大学化工学院 天津 300072；2 系统生物工程教育部重点实验室 天津 300072；3 天津化学化工协同创新中心合成生物学平台 天津 300072）

摘要：在细菌生长过程中,细胞壁起到维持细胞形状和完整性，抵抗内部膨胀压的作用。细胞壁的合成、分裂、再生、循环再利用等与细菌自身生长繁殖和应对环境压力息息相关。目前，细胞壁生长机理，细菌如何调控细胞壁生长及如何与其他细胞过程相协调的机制尚未研究清楚。细胞壁调控机制的解析对了解细菌细胞壁功能、确定药物的作用方式和发展新一代的治疗方法至关重要。本文对细菌调控细胞壁生长机制的国外研究进展进行了概述，重点阐述了支架蛋白、转录因子、非编码小 RNA 及蛋白相互作用调控细胞壁的合成、细胞分裂、压力响应的机制，总结了细胞壁调控机制在抗菌药物研发中的应用，并对未来的研究方向进行了展望。

关键词：细胞壁；支架蛋白；转录因子；小 RNA；蛋白相互作用

中图分类号：Q935

Research on the Regulatory Mechanisms of Bacterial Cell Wall Growth

ZHAO Yue[1,2]　WU Hao[1,2]　QIAO Jian-jun [1,2,3**]

（1. School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Key Laboratory of Systems Bioengineering of Ministry of Education, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 3. Syn Bio Research Platform, Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China）

Abstract: Cell wall can maintain the shape and integrity of cell and resist internal expansion pressure during bacterial growth.The synthesis, division, regeneration, and recycling of cell wall are closely related to bacterial growth and the response to environmental stress. At present, the mechanism of cell wall growth, how to regulate cell wall growth and how to coordinate with other cellular processes remain largely unknown.The regulation mechanism of cell wall is very important for understanding the function of bacterial cell wall, determining the action of new drugs and developing the new generation of treatment methods. In this review, we summarize the bacterial regulatory mechanism of cell wall growth and highlight the mechanisms of the scaffolding proteins, transcriptional regulators as well as small non-coding RNA and the protein-protein interaction to control the synthesis of cell wall, cell division and stress response. In addition, the application of cell wall regulatory mechanism in the development of antibacterial drugs is summed up, and the future research direction is proposed.

Keywords: cell wall; scaffolding proteins; regulator; sRNA; protein-protein interaction

*国家自然科学基金资助项目（31570089，31170076）

**通讯作者，电子邮箱：jianjunq@tju.edu.cn

1. 引言

细菌具有很强的适应环境能力，可通过多种途径调整自身营养摄取、代谢通路、形态结构等以适应或抵抗各种环境压力，如温度、氧压力及抗生素等[1-3]。细胞壁不仅可以塑造形态，而且作为细菌的第一屏障发挥着重要的保护作用[4]。

革兰氏阴性和阳性细菌的细胞壁均主要是由肽聚糖形成的网状结构球囊，即由N-乙酰胞壁酸和N-乙酰葡萄糖胺通过β-1,4糖苷键交替链接形成的高强度网状支架结构[5]。肽聚糖的合成和分解速率决定着细菌细胞的形态[6]，因此肽聚糖支架是细胞壁的最主要部分。肽聚糖结构的“维护”和“保养”是代谢过程中较“昂贵”的部分，这个过程需要多种酶、支架蛋白或多酶复合物参与[7]。除此之外，转录因子、非编码小RNA等通过转录水平、翻译水平及蛋白与蛋白相互作用等方式调控细胞壁的代谢过程，如图1。研究发现，参与细胞壁生长和调控的蛋白是抗生素药物的关键或潜在靶标[8,9]，因此，细胞壁调控机制的解析为细菌耐药性以及新型抗菌药物的研发提供了新的思路和方法。

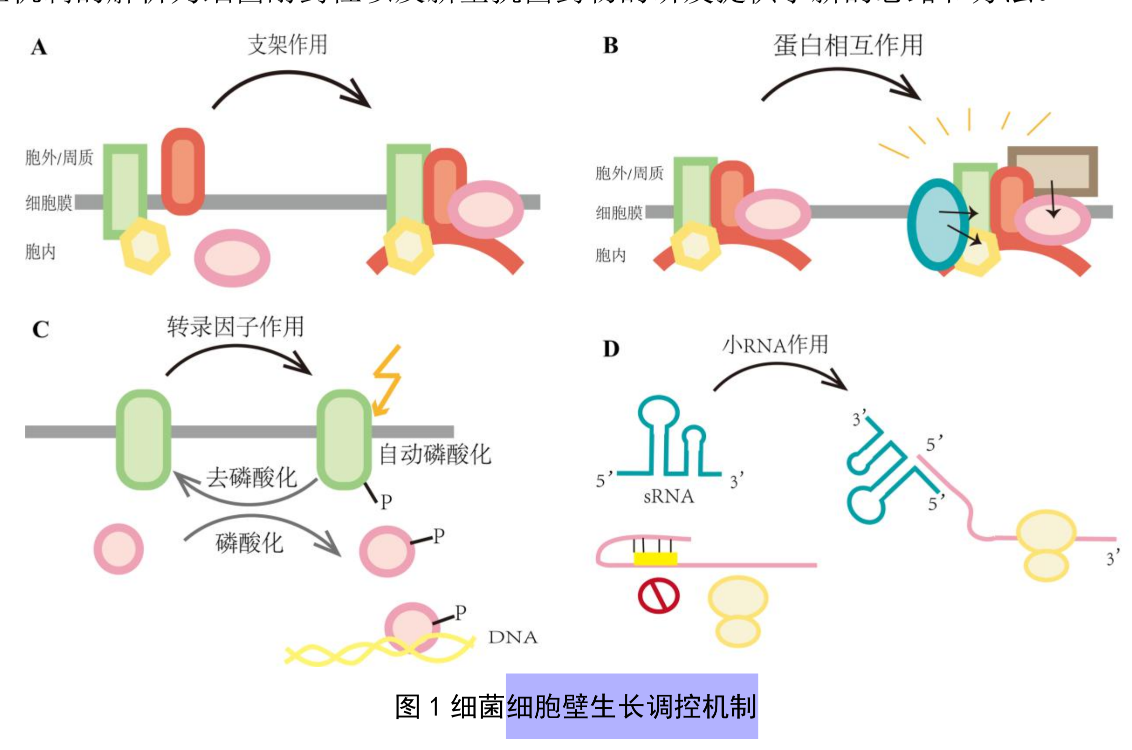


图1 细菌细胞壁生长调控机制

Figure 1 The regulatory mechanisms of bacterial cell wall

2. 肽聚糖的合成

肽聚糖球囊的生长是合成和水解的动态过程，需要合成酶（synthetases）合成肽聚糖并将其附着在现有的球囊上，并需要水解酶（hydrolases）裂解球囊以插入新合成的材料。肽聚糖合成分为三个阶段：（1）胞内合成核苷酸前体（UDP-N-乙酰氨基葡萄糖和UDP-N-乙酰胞壁酰五肽）；（2）核苷酸前体与十一碳二烯磷酸酯形成锚定在细胞膜上的十一碳二烯焦磷酰二糖五肽，即Lipid II，随后翻转酶（flippases）帮助Lipid II翻转到细胞膜外[10-12]；（3）Lipid II通过青霉素结合蛋白（PBPs）的组装作为新的成分插入到肽聚糖球囊内。肽聚糖合成需要糖基转移酶（GTases）聚合糖链，转肽酶

（TPases）交联多肽。TPases 也称青霉素结合蛋白（PBPs），是青霉素及β内酰胺类药物的作用靶标。肽聚糖合成酶分为三类[13, 14]：A 类青霉素结合蛋白，有两个活性催化区域：糖基转移酶活性域和转肽酶活性域，它能够通过两步连续糖基转移和转肽反应将 Lipid II 前体连接到细胞壁网状结构上；B 类青霉素结合蛋白，只有转肽酶的活性，而这种青霉素连接蛋白在细胞壁分裂、响应外界压力环境中发挥着更加优势的作用；单功能糖基转移酶（如 MraY 和 MurG）只具有糖基转移酶的结构和活性。

3. 支架蛋白对细胞壁的调控作用

支架蛋白（scaffolding proteins）存在于大部分细菌中，作为一个牢固稳定的结构可以和多种蛋白或酶结合，确保固定在支架上的蛋白或者酶稳定的发挥作用[15]。在细胞生长和分裂的过程中，支架蛋白通过调控肽聚糖合成酶以及水解酶的空间排列，保证细胞在分裂和生长过程中肽聚糖网状结构保持完整。目前研究最为深入和广泛的支架蛋白有四种：（1）MreB 蛋白—与杆状细菌细胞伸长相关；（2）FtsZ 蛋白—细菌细胞产生 Z 环，调控细胞的分裂；（3）GpsB 蛋白-调控细胞分裂；（4）DivIVA 蛋白-调控细胞分裂和孢子生成；（5）EzrA 蛋白-与 GpsB 蛋白共同作用调控细胞壁。

3.1 MreB 蛋白调控细胞壁形成杆状形态

MreB 蛋白是决定细胞形态和大小的关键蛋白，可感受和改变细胞形态，促进杆状的形成，并利用自组织反馈系统来保持形态的稳定[16]。在很多杆状细菌中，如大肠杆菌（*Escherichia coli*）和枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*），MreB 蛋白以反平行的双丝结构结合在细胞膜内表面，并进行近似圆周运动的方式移动[17]。有些细菌如枯草芽孢杆菌存在多个 MreB 同源蛋白，以部分冗余的方式参与调控细胞形态[18]，而在大肠杆菌中，仅存在一个 MreB 蛋白，敲除这个基因会导致细菌失去杆状形态[19]。在大肠杆菌中，由于细胞壁在周质空间，胞内的 MreB 蛋白需要跨膜的连接蛋白协助完成对细胞壁的调控。如图 2A，MreC、MreD 和 RodZ 是连接蛋白，其细胞质端与 MreB 相连，周质端与一些细胞壁合成酶结合[20]，从而影响 MreB 蛋白旋转并调控细胞形态[21]。越来越多的研究表明，细胞表面的局部几何特征如曲率，可影响 MreB 蛋白的定位，从而确定新细胞壁材料的插入位置[22]。

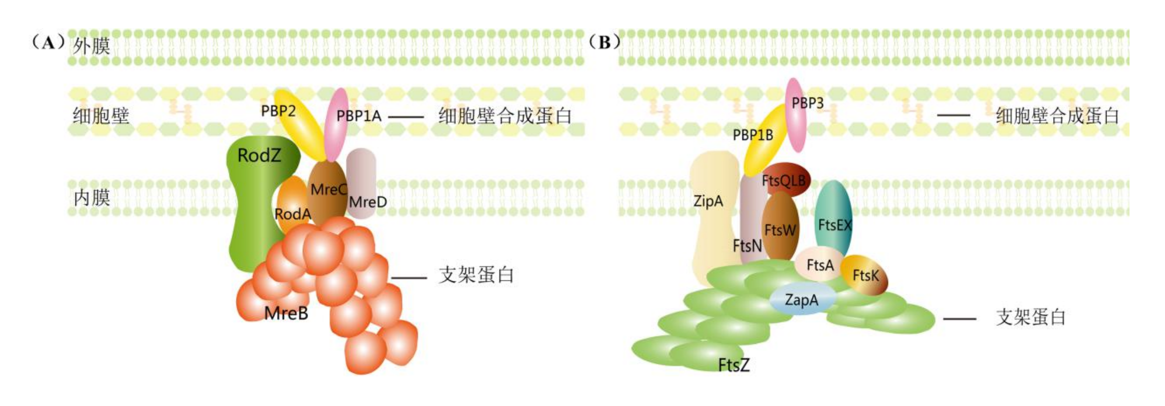


图 2 支架蛋白组成的肽聚糖合成复合物

Figure 2 Peptidoglycan complex composed of scaffold proteins.

3.2 FtsZ 蛋白影响细胞的分裂

FtsZ 是微管蛋白同源蛋白，负责调控细胞分裂。FtsZ 在细胞中间形成环装的结构，称为 Z 环，10 种以上细胞分裂蛋白定位在该支架蛋白上，相互协调共同作用形成分裂体（如图 2B）。在大肠杆菌分裂前期，位于细胞的分裂点上的 FtsZ 作为支架蛋白与细胞分裂相关蛋白 FtsA 和 ZipA 蛋白结合[23]，在细胞中间部位形成动态的 Z 环。在此基础上，FtsA 和 ZipA 两个蛋白也相互结合形成复合物，对 Z 环的稳定起重要作用。稳定的 Z 环可召集到 Lipid II 合成酶 MurG 及其他肽聚糖合成酶以加强肽聚糖的合成，为细胞分裂做准备[24]。

3.3 GpsB 和 EzrA 影响细胞分裂

革兰氏阳性菌中存在另外两个保守蛋白，GpsB 和 EzrA，也可通过支架作用调控细胞壁合成。GpsB 是一个六聚体蛋白，其 N 端和 C 端分别为二聚体和三聚体结构，形成类似三脚架的不对称结构[25,26]。这种封闭的三脚架排列方式，使 GpsB 六聚体容易与多个膜嵌入的 PBP1 蛋白同时相互作用，影响 PBP1 蛋白在分裂中的排列，从而调控细胞壁合成。

EzrA 蛋白可与 PBPs、FtsA、FtsZ 和 GpsB 相互作用，参与调控 Z-环的组装和细胞壁的合成[27]。在枯草芽孢杆菌中，*ezrA* 基因缺失菌株和编码 PBP1 蛋白的 *ponA* 基因菌株表型相同，细胞形态均变细长且细胞壁变薄[28]。FtsZ 蛋白与 EzrA 二聚体连接的同时与 FtsA 蛋白相互结合形成复合物，这个复合物在细胞质内和 GpsB 蛋白结合形成稳定的结构[25,27]。

3.4 DivIVA 蛋白调控细胞分裂和孢子形成

DivIVA支架蛋白与GpsB蛋白的N端有高度同源性[29]。因此，DivIVA蛋白N端功能和GpsB蛋白类似。在枯草芽孢杆菌和李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)中均可与双功能肽聚糖合成酶PBPs结合[27]。除此之外，在枯草芽孢杆菌中，其N端还可与MinJ作用，而C端结合域在染色体分离过程中与DNA结合蛋白RacA作用[30]。在肺炎链球菌中(*streptococcus pneumoniae*)，DivIVA蛋白还能和细胞分裂蛋白FtsZ，FtsA，ZapA，FtsK及肽聚糖水解酶PcsB结合，形成的复合物能够影响肺炎链球菌细胞的分裂以及肽聚糖的水解[31]。研究发现，哑铃结构的四聚体DivIVA蛋白两端存在膜结合位点，能够结合在反向弯曲的膜上[32]，与DivIVA结合的蛋白会促进肽聚糖合成或水解，从而影响细胞分裂及孢子形成[33,34]。

4. 转录调节因子调控细胞壁合成基因的转录水平

在压力响应的过程中，细菌利用 σ 因子、双组份系统（two-component systems, TCS）和转录调节因子调控基因的表达水平。双组份磷酸化系统由组氨酸激酶/转录调节因子（HK/RR）组成，通过锚定在膜上的组氨酸激酶对胞内的转录调节因子磷酸化，从而对压力响应基因进行调控。在霍乱弧菌（*Vibrio cholerae*）中发现，环境中 β-内酰胺可激活双组份系统 WigKR 的信号通路。利用 RNA-seq 技术对 *wigR* 基因过表达菌株分析，发现 WigR 能够调控完整的细胞壁合成途径（包括肽聚糖前体的合

成、前体的易位、细胞壁的组装、改造和降解），以提高霍乱弧菌抵抗β-内酰胺类抗生素的能力[35]。金黄色酿脓葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）NCTC8325 中，双组份系统 AirSR 对 20 多个参与细胞壁代谢的基因的表达起到正调控的作用。Haipeng Sun 等[36]人发现敲除 *airSR* 基因的菌体出现自溶情况，并进一步确定 AirR 能够和细胞壁代谢相关的基因（*cap*、*pbp1*、*ddl* 等）直接结合，从而对细胞壁代谢进行调控。枯草芽孢杆菌表达 30 多个双组份系统，WalRK（YycFG）是其中一组对细胞细胞壁代谢调控起关键作用的系统，WalR 蛋白直接调控细胞壁的体内平衡、细胞膜的完整以及细胞的分裂等[37]。此外，在磷酸限制条件下，TCS 系统 PhoPR 和 WalRK 共同调控细胞壁代谢，PhoPR 抑制壁磷壁酸（wall teichoic acid）基因 *tagAB* 表达并激活糖醛酸磷壁酸（teichuronic acid）基因 *tuaA*-*H* 的转录[38]，从而使细胞壁上的阴离子聚合物组成由 100%壁磷壁酸降低到 30%[39]。

此外，存在一些σ因子和转录调节因子调控细胞壁。如大肠杆菌中，σ^S 因子通过感应外界环境影响 BolA 转录调控因子的表达，而 BolA 可与 *mreB* 基因的转录起始位点结合抑制 *mreB* 的转录，从而导致细菌形态变圆[40,41]。位于分裂和细胞壁基因簇（dcw cluster）中高度保守的转录因子 MraZ 通过抑制其启动子 P_{mra}，影响该基因簇上的另外 14 个与细胞分裂和肽聚糖合成有关的基因表达，如 *ftsL*、*ftsI*、*murC*、*murD*、*murE*、*murF*、*ddl* 和 *mraY* 等[42]。

5. sRNA 从转录后修饰水平调控细胞壁

非编码 sRNA （noncoding small RNA）是指不具有翻译功能 50-500 nt 的 RNA，能够在应对环境变化时调控靶标基因的表达，可影响蛋白的活性、mRNA 的稳定性和翻译等。

在李斯特菌中，与细胞壁合成相关的蛋白 Lmo0514 具有能够识别分类蛋白酶 LPXTG 结构的功能，可通过分类蛋白酶将自身共价连接在细胞壁上[43,44]。sRNA Rli27 可结合到 *lmo0514* mRNA 的 5’-UTR 区域，稳定 *lmo0514* mRNA 的二级结构，提高 Lmo0514 蛋白的表达量，增加细胞壁的耐受能力[44]。Bastien Cayrol 等[45]人研究发现 sRNA DsrA 能够直接结合在 *mreB* mRNA 的 5’-UTR 区域，影响 *mreB* mRNA 的转录以及结构稳定性，减少细胞内 MreB 蛋白，导致细胞形态改变。依赖 Hfq 分子伴侣的 sRNA DicF 通过与 *ftsZ* 基因的核糖体结合位点互补结合抑制 FtsZ 蛋白翻译，影响细胞分裂中 Z 环的形成[46]。此外，在大肠杆菌中，UDP-N-乙酰葡萄糖胺由葡萄糖胺-6-磷酸合成酶 GlmS 催化 L-谷氨酰胺和果糖-6-磷酸合成，该蛋白的表达受保守的小 RNA GlmZ 直接调控，GlmZ 可通过碱基互补配对激活 *glmS* 的表达[47]。目前关于小 RNA 调控细胞壁的报道较少，有待进一步研究。

6. 蛋白相互作用影响细胞壁合成与水解

肽聚糖的合成需要多种蛋白/酶的参与，结构蛋白/酶都不可能单独发挥作用。自 Höltje 等[48]提出肽聚糖的合成与降解是通过多酶复合物参与完成的之后，很多参与肽聚糖合成的酶及其相互作用的

研究被报道。蛋白之间相互作用的方式很常见，通过相互结合，改变自己或者连接蛋白的结构构象，使其增加或者降低活性，调控细胞壁的生长。

肽聚糖合成和降解的动态流是影响细菌细胞形态的主要因素，肽聚糖合成相关的蛋白 MreC、MreD 和具有双功能的青霉素结合蛋白（PBPs）统称为肽聚糖合成酶[49]。青霉素结合蛋白（PBPs）是合成细胞壁肽聚糖合成酶系统中的主要成员，作为抗生素作用的靶标，青霉素可使其失去活性，导致肽聚糖代谢流紊乱，细菌破壁死亡。大肠杆菌中有三种双功能的青霉素结合蛋白（PBP1A、PBP1B 和 PBP1C），锚定在外膜上的脂蛋白（Lop）可穿过肽聚糖层的孔道与 PBPs 作用，调控 PBPs 活性[50]。LopA 和 LopB 分别直接结合到 PBP1A 和 PBP1B 没有催化活性的 UB2H 区域，结合的二聚体诱导肽聚糖合酶 PBP1A 和 PBP1B 结构发生变化，激活转肽酶的活性，增加支链五肽的交联和细胞壁的机械强度[51-54]。另一膜蛋白 FtsN 与 PBP1B 近膜端结合，同时协同 LopB 的作用可增加多糖链的合成速率。在细胞分裂阶段，利用确保外膜正确收缩的 Tol-Pal 机制，直接与 PBP1B-LopB 二聚体结合并调控其肽聚糖合成[55]。然而，一些革兰氏阴性菌中没有 LopB 同源的脂蛋白，例如绿脓假单胞杆菌（*Pseudomonas aeruginosa*），但 Neil G. Greene 等发现存在另一个蛋白 LpoP 具有相似的调控机制[56]。Lpo 激活因子的最大分子长度可作为分子标尺限制单层肽聚糖的厚度，同时一种厚的、多层的肽聚糖可以阻止外膜调节因子接近合成酶。通过孔道激活肽聚糖的机制是一种强有力的自动调节机制，可调节肽聚糖的生长速度，使其适应整体细胞的生长速率。当细胞生长速率小于肽聚糖合成速率时，肽聚糖密度增加使孔径变小，导致 Lop 对 PBPs 蛋白的激活作用减弱，从而降低肽聚糖合成速率使其与细胞生长速率持平，反之也成立[7]。

FtsW 作为一个跨膜的 Lipid II 的翻转酶，可与肽聚糖合成酶 PBP3 和 PBP1B 相互作用，并招募 PBP3 蛋白到分裂位点[57,58]。此外，FtsN 是必需的细胞分裂蛋白，可与 FtsA、FtsBLQ、ZapA、PBP3、FtsW、PBP1B 和 FtsQ 相互作用[59-61]。其在膜的两侧引起 FtsA 和 FtsBLQ 亚复合物的构象变化，以抑制肽聚糖隔膜（septum）的形成和膜的内陷[59]。并且 FtsN 可通过稳定 PBP1B 的二聚体结构促进该蛋白活性[62]。

除肽聚糖合成酶外，水解酶的活性调节对肽聚糖生长、细胞分裂和细菌形态变化也至关重要。水解酶由 DD-羧肽酶（DD-carboxypeptidases）、酰胺酶（amidases）、肽链内切酶（endopeptidases）和裂解转糖基酶（lytic tranglycosylases）组成[63]。含有 LytM 结构域的蛋白 EnvC 、NlpD、YebA 和 YgeR 可调控酰胺酶活性，其中 NlpD 激活酰胺酶 AmiA 和 AmiB, EnvC 激活酰胺酶 AmiC[64，65]。在绿脓假单胞菌中（*P. aeruginosa*），Ivyp1 和 Ivyp2 蛋白均可抑制裂解转糖基酶 MltB 的活性[66]。

7. 抗菌药物研发中的应用

由于完整的肽聚糖对细菌的生存至关重要，因此所有细胞壁合成及调控蛋白均被认为是发现新的抗菌药物的重要目标[67]。目前应用比较广泛的抑制细胞壁合成的抗生素为以下两类：（1）磷霉素（fosfomycin）：抑制细胞质中双糖寡肽前体的生成[68]；（2）β-内酰胺类抗生素（β-lactams），如青霉素（penicillin）：抑制细胞壁组装过程中的连接蛋白—PBPs[69]。由于多药耐药性细菌如甲氧西林抗性的金黄色葡萄球菌和万古霉素抗性的肠球菌等的出现和日益增多，研究者对开发新颖作用机制的药物产生了极大的热情。近五年，研究较多的药物靶标是可调控细胞壁分裂的支架蛋白 FtsZ[70-72]。对 FtsZ 的抑制阻止了分裂体的形成，从而导致了丝状结构，最终使细胞死亡。目前市场上没有针对这种蛋白质的药物，但许多实验室在研究 FtsZ 抑制剂方面取得了重要进展，已经证明抑制 FtsZ 可导致细菌细胞死亡。

目前 FtsZ 抑制剂主要包括天然产物、小分子物质、多肽和核酸四大类。其中天然产物有：姜黄素（curcumin）、香豆素（coumarins）、白花丹素（plumbagin）、白藜芦醇（resveratrol）、黄连素（berberine）、苯丙素（phenylpropanoids）、肉桂醛（Cinnamaldehyde）等；小分子物质主要为：苯甲酰胺（benzamides）、2-硝基-香草醛-苯胺席夫碱（2-nitro-vanillin-aniline Schiff bases）、芳烃二醇类（arene-diol digallates）、罗丹宁衍生物（rhodanine derivatives）、嘧啶-奎宁衍生物（Pyrimidine-quinuclidine derivatives）、紫杉醇类（taxanes）、苯并咪唑类（benzimidazoles）等。此外，还有 cathelin 相关抗菌肽(CRAMP)、伊短菌素（edeine）等多肽和肽核酸(PNA)、锁核酸（LNA）等核酸[70-72]。以上多种天然及人工合成抑制剂的出现为新型抗菌药物的研发及临床应用奠定了基础。

8. 展望

细菌细胞壁的研究一直备受学者的关注，尤其是针对一些致病菌的研究，近十年取得了长足的进步，但大量细胞壁的生长及调控机制尚未解析清楚。冷冻电镜等成像技术的成熟，新兴交叉学科的发展，为细胞壁机制的深入研究奠定了坚实的基础。肽聚糖的合成与细胞的整体生长密切相关，细胞在保持其完整性和形状的基础上如何改变细胞大小的机制尚未明确。支架蛋白、肽聚糖合成酶、水解酶及其转录调节因子等蛋白之间复杂的作用网络尚需进一步研究。随着生化技术的进步，如高通量诱变和基因筛选技术，体外活性分析及结构测定技术等，将极大地促进相关研究的发展。细胞壁生长及调控机制解析为新型药物的开发和新一代的治疗方法的发展提供了有力保障。

参考文献：

[1] Johnson J W, Fisher J F, Mobashery S. Bacterial cell-wall recycling [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2013, 1277(1): 54-75.

[2] Jousselin A, Kelley W L, Barras C, et al. The *Staphylococcus aureus* thiol/oxidative stress global regulator Spx controls trfA, a gene implicated in cell wall antibiotic resistance [J]. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2013, 57(7): 3283-3292.

[3] Sobhanifar S, King D T, Strynadka N C. Fortifying the wall: synthesis, regulation and degradation of bacterial peptidoglycan [J]. Current Opinion in Structural Biology, 2013, 23(5): 695-703.

[4] Hao P, Liang D, Cao L, et al. Promoting acid resistance and nisin yield of *Lactococcus lactis* F44 by genetically increasing D-Asp amidation level inside cell wall [J]. Applied Microbiology & Biotechnology, 2017, 101(15): 6137-6153.

[5] Chapotchartier M P, Kulakauskas S. Cell wall structure and function in lactic acid bacteria [J]. Microbial Cell Factories, 2014, 13(S1): 1-23.

[6] Harris L K, Theriot J A. Relative rates of surface and volume synthesis set bacterial cell size [J]. Cell, 2016, 165(6): 1479-1492.

[7] Typas A, Banzhaf M, Gross C A, et al. From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology [J]. Nature Reviews Microbiology, 2012, 10(2): 123-136.

[8] Ojima I, Kumar K, Awasthi D, et al. Drug discovery targeting cell division proteins, microtubules and FtsZ [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014, 22(18): 5060-5077.

[9] Wang H, Xie L, Luo H, et al. Bacterial cytoskeleton and implications for new antibiotic targets [J]. Journal of Drug Targeting, 2015, 24(5): 392-398.

[10] Barreteau H, Kovač A, Boniface A, et al. Cytoplasmic steps of peptidoglycan biosynthesis [J]. Fems Microbiology Reviews, 2008, 32(2): 168-207.

[11] Lovering A L, Safadi S S, Strynadka N C. Structural perspective of peptidoglycan biosynthesis and assembly [J]. Annual Review of Biochemistry, 2012, 81(7): 451-478.

[12] Ruiz N. Bioinformatics identification of MurJ (MviN) as the peptidoglycan lipid II flippase in *Escherichia coli* [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(40): 15553-15557.

[13] Sauvage E, Kerff F, Terrak M, et al. The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis [J]. Fems Microbiology Reviews, 2008, 32(2): 234-258.

[14] Macheboeuf P, Contrerasmartel C, Job V, et al. Penicillin Binding Proteins: key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes [J]. Fems Microbiology Reviews, 2006, 30(5): 673-691.

[15] Daniel R A, Errington J. Control of cell morphogenesis in bacteria: two distinct ways to make a rod-shaped cell [J]. Cell, 2003, 113(6): 767-776.

[16] Shi H, Bratton B P, Gitai Z, et al. How to build a bacterial cell: MreB as the foreman of *E.coli* construction [J]. Cell, 2018, 172(6): 1294–1305.

[17] Van F D E, Izoré T, Bharat T A, et al. Bacterial actin MreB forms antiparallel double filaments [J]. Elife, 2014, 3(3): e02634.

[18] Kawai Y, Asai K, Errington J. Partial functional redundancy of MreB isoforms, MreB, Mbl and MreBH, in cell morphogenesis of *Bacillus subtilis* [J]. Molecular Microbiology, 2009, 73(4): 719–731.

[19] Kruse T, Bork-Jensen J, Gerdes K. The morphogenetic MreBCD proteins of *Escherichia coli* form an essential membrane-bound complex [J]. Molecular Microbiology, 2005, 55(1): 78-89.

[20] Ent F V D, Johnson C M, Persons L, et al. Bacterial actin MreB assembles in complex with cell shape protein RodZ [J]. Embo Journal, 2010, 29(6): 1081-1090.

[21] Morgenstein R M, Bratton B P, Nguyen J P, et al. RodZ links MreB to cell wall synthesis to mediate MreB rotation and robust morphogenesis [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(40): 12510-12515.

[22] Ursell T S, Nguyen J, Monds R D, et al. Rod-like bacterial shape is maintained by feedback between cell curvature and cytoskeletal localization [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(11): e1025.

[23] Aarsman M E, Piette A, Fraipont C, et al. Maturation of the *Escherichia coli* divisome occurs in two steps [J]. Molecular Microbiology, 2005, 55(6): 1631-1645.

[24] Aaron M, Charbon G, Hubert Lam, et al. The tubulin homologue FtsZ contributes to cell elongation by guiding cell wall precursor synthesis in *Caulobacter crescentus* [J]. Molecular Microbiology, 2007, 64(4): 938–952.

[25] Rismondo J, Cleverley R M, Lane H V, et al. Structure of the bacterial cell division determinant GpsB and its interaction with penicillin-binding proteins [J]. Molecular Microbiology, 2015, 99(5): 978-998.

[26] Cleverley R M, Rismondo J, Lockhart-Cairns M P, et al. Subunit arrangement in GpsB, a regulator of cell wall biosynthesis [J]. Microbial Drug Resistance, 2016, 22(6): 446-460.

[27] Claessen D, Emmins R, Hamoen L W, et al. Control of the cell elongation-division cycle by shuttling of PBP1 protein in *Bacillus subtilis* [J]. Molecular Microbiology, 2008, 68(4): 1029-1046.

[28] Scheffers D J, Errington J. PBP1 is a component of the *Bacillus subtilis* cell division machinery [J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(15): 5153-5156.

[29] Oliva M A, Halbedel S, Freund S M, et al. Features critical for membrane binding revealed by DivIVA crystal structure [J]. Embo Journal, 2010, 29(12): 1988-2001.

[30] Van B S, Celik I N, Kaval K G, et al. Protein-protein interaction domains of *Bacillus subtilis* DivIVA [J]. Journal of Bacteriology, 2013, 195(5): 1012-1021.

[31] Fadda D, Santona A, D'Ulisse V, et al. *Streptococcus pneumoniae* DivIVA: localization and interactions in a MinCD-free context [J]. Journal of Bacteriology, 2007, 189(4): 1288-1298.

[32] Lenarcic R, Halbedel S, Visser L, et al. Localisation of DivIVA by targeting to negatively curved membranes [J]. Embo Journal, 2009, 28(15): 2272-2282.

[33] Gamba P, Veening J W, Saunders N J, et al. Two-step assembly dynamics of the *Bacillus subtilis* divisome [J]. Journal of Bacteriology, 2009, 191(13): 4186-4194.

[34] Stahlberg H, Kutejová E, Muchová K, et al. Oligomeric structure of the *Bacillus subtilis* cell division protein DivIVA determined by transmission electron microscopy [J]. Molecular Microbiology, 2004, 52(5): 1281–1290.

[35] Dörr T, Alvarez L, Delgado F, et al. A cell wall damage response mediated by a sensor kinase/response regulator pair enables beta-lactam tolerance [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 113(2): 404-409.

[36] Sun H, Yang Y, Xue T, et al. Modulation of cell wall synthesis and susceptibility to vancomycin by the two-component system AirSR in *Staphylococcus aureus*, NCTC8325 [J]. BMC Microbiology, 2013, 13(1): 286-296.

[37] Bisicchia P, Noone D, Lioliou E, et al. The essential YycFG two-component system controls cell wall metabolism in *Bacillus subtilis* [J]. Molecular Microbiology, 2010, 65(1): 180-200.

[38] Botella E, Devine S K, Hubner S, et al. PhoR autokinase activity is controlled by an intermediate in wall teichoic acid metabolism that is sensed by the intracellular PAS domain during the PhoPR-mediated phosphate limitation response of *Bacillus subtilis* [J]. Molecular Microbiology, 2014, 94(6): 1242–1259.

[39] Bhavsar A P, Erdman L K, Schertzer J W, et al. Teichoic acid is an essential polymer in *Bacillus subtilis* that is functionally distinct from teichuronic acid [J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(23): 7865-7873.

[40] Lange R, Hengge-Aronis R. Growth phase-regulated expression of *bolA* and morphology of stationary-phase *Escherichia coli* cells are controlled by the novel sigma factor sigma S [J]. Journal of Bacteriology, 1991, 173(14): 4474-81.

[41] Freire P, Moreira R N, Arraiano C M. BolA inhibits cell elongation and regulates MreB expression levels [J]. Journal of Molecular Biology, 2009, 385(5): 1345-1351.

[42] Eraso J M, Markillie L M, Mitchell H D, et al. The highly conserved MraZ protein is a transcriptional regulator in *Escherichia coli* [J]. Journal of Bacteriology, 2014, 196(11): 2053-2066.

[43] Mariscotti J F, Quereda J J, García-Del P F, et al. The *Listeria monocytogenes* LPXTG surface protein Lmo1413 is an invasin with capacity to bind mucin [J]. International Journal of Medical Microbiology, 2014, 304(3-4): 393-404.

[44] Quereda J J, Álvaro D. Ortega, Pucciarelli M G, et al. The *Listeria* Small RNA Rli27 regulates a cell wall protein inside eukaryotic cells by targeting a long 5′-UTR variant [J]. Plos Genetics, 2014, 10(10): e1004765.

[45] Cayrol B, Fortas E, Martret C, et al. Riboregulation of the bacterial actin-homolog MreB by DsrA small noncoding RNA [J]. Integrative Biology Quantitative Biosciences from Nano to Macro, 2015, 7(1): 128-141.
[46] Tétart F, Bouché J P. Regulation of the expression of the cell-cycle gene *ftsZ* by DicF antisense RNA-Division does not require a fixed number of FtsZ molecules [J]. Molecular Microbiology, 1992, 6(5): 615-620.
[47] Khan M A, Göpel Y, Milewski S, et al. Two small RNAs conserved in *Enterobacteriaceae* provide intrinsic resistance to antibiotics targeting the cell wall biosynthesis enzyme glucosamine-6-phosphate synthase [J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: e1025.
[48] Höltje J V. Growth of the stress-bearing and shape-maintaining murein sacculus of *Escherichia coli* [J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 1998, 62(1): 181-203.
[49] Egan A J F, Jacob B, Inge V V, et al. Activities and regulation of peptidoglycan synthases [J]. Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences, 2015, 370(1679): 1-20.
[50] Typas A, Banzhaf M, Van D B V S B, et al. Regulation of peptidoglycan synthesis by outer-membrane proteins [J]. Cell, 2010, 143(7): 1097-1109.
[51] Paradis-Bleau C, Markovski M, Uehara T, et al. Lipoprotein cofactors located in the outer membrane activate bacterial cell wall polymerases [J]. Cell, 2010, 143(7): 1110-1120.
[52] Jean, Nicolas, Bougault, et al. Elongated structure of the outer-membrane activator of peptidoglycan synthesis LpoA: implications for PBP1A stimulation [J]. Structure, 2014, 22(7): 1047-1054.
[53] Yin J, Sun Y, Mao Y, et al. PBP1a/LpoA but not PBP1b/LpoB are involved in regulation of the major β-lactamase gene *blaA* in *Shewanella oneidensis* [J]. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2015, 59(6): 3357-3364.
[54] Sathiyamoorthy K, Vijayalakshmi J, Tirupati B, et al. Structural analyses of the *Haemophilus* influenzae peptidoglycan synthase activator LpoA suggest multiple conformations in solution [J]. Journal of Biological Chemistry, 2017, 292(43): 17626-17642.
[55] Gray A N, Egan A J, Van't Veer I L, et al. Coordination of peptidoglycan synthesis and outer membrane constriction during *Escherichia coli* cell division [J]. eLife Sciences, 2015, 4: e07118.
[56] Greene N G, Fumeaux C, Bernhardt T G. Conserved mechanism of cell-wall synthase regulation revealed by the identification of a new PBP activator in *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2018, 115(12): 3150-3155.
[57] Fraipont C, Alexeeva S, Wolf B, et al. The integral membrane FtsW protein and peptidoglycan synthase PBP3 form a subcomplex in *Escherichia coli* [J]. Microbiology, 2011, 157(1): 251-259.
[58] Mercer K L, Weiss D S. The *Escherichia coli* cell division protein FtsW is required to recruit its cognate transpeptidase, FtsI (PBP3), to the division site [J]. Journal of Bacteriology, 2002, 184(4): 904-912.
[59] Bing L, Persons L, Lee L, et al. Roles for both FtsA and the FtsBLQ subcomplex in FtsN-stimulated cell constriction in *Escherichia coli* [J]. Molecular Microbiology, 2015, 95(6): 945-970.
[60] Pichoff S, Du S, Lutkenhaus J. The bypass of ZipA by overexpression of FtsN requires a previously unknown conserved FtsN motif essential for FtsA-FtsN interaction supporting a model in which FtsA monomers recruit late cell division proteins to the Z ring [J]. Molecular Microbiology, 2015, 95(6): 971-987.
[61] Grenga L, Rizzo A, Paolozzi L, et al. Essential and non-essential interactions in interactome networks: the *Escherichia coli* division proteins FtsQ–FtsN interaction [J]. Environmental Microbiology, 2013, 15(12): 3210-3217.
[62] Müller P, Ewers C, Bertsche U, et al. The essential cell division protein FtsN interacts with the murein (peptidoglycan) synthase PBP1B in *Escherichia coli* [J]. Journal of Biological Chemistry, 2007, 282(50): 36394-36402.
[63] Vollmer W, Joris B, Charlier P, et al. Bacterial peptidoglycan (murein) hydrolases [J]. Fems Microbiology Reviews, 2008, 32(2): 259-286.
[64] Uehara T, Parzych K R , Dinh T, et al. Daughter cell separation is controlled by cytokinetic ring-activated cell wall hydrolysis [J]. Embo Journal, 2010, 29(8): 1412-142.
[65] Uehara T, Dinh T, Bernhardt T G. LytM-domain factors are required for daughter cell separation and rapid ampicillin-induced lysis in *Escherichia coli* [J]. Journal of Bacteriology, 2009, 191(16): 5094-5107.

[66] Clarke C A, Scheurwater E M, Clarke A J. The vertebrate lysozyme inhibitor ivy functions to inhibit the activity of lytic transglycosylase [J]. Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(20): 14843-14847.
[67] Gautam A, Vyas R, Tewari R. Peptidoglycan biosynthesis machinery: A rich source of drug targets [J]. Critical Reviews in Biotechnology, 2011, 31(4): 295-336.
[68] Michalopoulos A S, Livaditis I G, Gougoutas V. The revival of fosfomycin [J]. International Journal of Infectious Diseases Ijid Official Publication of the International Society for Infectious Diseases, 2011, 15(11): e732.
[69] Bush K. Introduction to antimicrobial therapeutics reviews: the bacterial cell wall as an antimicrobial target [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2013, 1277(1): V-VII.
[70] Haranahalli K, Tong S, Ojima I. Recent advances in the discovery and development of antibacterial agents targeting the cell-division protein FtsZ [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2016, 24(24): 6354-6369.
[71] Hurley K A, Santos T M, Nepomuceno G M, et al. Targeting the bacterial division protein FtsZ [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2016, 59(15): 6975-6998.
[72] Panda D, Bhattacharya D, Gao Q H, et al. Identification of agents targeting FtsZ assembly [J]. Future Medicinal Chemistry, 2016, 8(10): 1111-1132.